

PCT

世界知的所有権機関
国際事務局

特許協力条約に基づいて公開された国際出願



(51) 国際特許分類7 C07D 473/28, 473/36, 473/40, A61K 31/52, A61P 11/00, 11/06, 29/00, 43/00	A1	(11) 国際公開番号 WO00/68231 (43) 国際公開日 2000年11月16日(16.11.00)
(21) 国際出願番号 PCT/JP00/02952 (22) 国際出願日 2000年5月9日(09.05.00) (30) 優先権データ 特願平11/129499 1999年5月11日(11.05.99) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 三菱化学株式会社 (MITSUBISHI CHEMICAL CORPORATION)(JP/JP) 〒100-0005 東京都千代田区丸の内二丁目5番2号 Tokyo, (JP) (72) 発明者 : および (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ) 関谷 浩一 (SEKIYA, Kouichi)(JP/JP) 〒292-0812 千葉県木更津市矢那100-5街区 三菱東京製薬株式会社 かずさ研究所内 Chiba, (JP) 竹宮 明広 (TAKEMIYA, Akihiro)(JP/JP) 犬島 正裕 (OHISHIMA, Masahiro)(JP/JP) 〒227-0033 神奈川県横浜市青葉区鶴志田町1000番地 三菱東京製薬株式会社 横浜研究所内 Kanagawa, (JP)	(74) 代理人 松山直行, 外(MATSUYAMA, Naoyuki et al.) 〒103-8405 東京都中央区日本橋本町二丁目2番6号 三菱東京製薬株式会社内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), ARJPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) 添付公開書類 国際調査報告書	
(54) Title: PURINE DERIVATIVE DIHYDRATE, DRUGS CONTAINING THE SAME AS THE ACTIVE INGREDIENT AND INTERMEDIATE IN THE PRODUCTION THEREOF (54) 発明の名称 プリン誘導体2水和物、それを有効成分として含む医薬およびその製造中間体 (57) Abstract Dihydrate of 4-[[9-[(3-cyclopentylloxy-4-methoxy)benzyl]-6,8-dimethylpurin]-2-yl-3-oxopropyl]pyridine N-oxide; drugs containing the same; and a compound useful as an intermediate in the production of this dihydrate. Because of having a phosphodiesterase IV inhibitory effect, this dihydrate is useful as a preventive and/or a remedy for asthma, chronic obstructive lung disease and/or other inflammatory diseases.		

4-[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジ
ル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]ピ
リジンN-オキシドの二水和物、これを含む医薬、及びこの二水和物の
製造中間体として有用な化合物を提供する。

本発明の二水和物はホスホジエステラーゼIV阻害作用を有しており、
喘息、慢性閉塞性肺疾患及び／又はこの他の炎症性疾患の予防剤及び／
又は治療剤として有用である。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	DM	ドミニカ	KZ	カザフスタン	RU	ロシア
AG	アンティグア・バーブーダ	DZ	アルジェリア	LC	セントルシア	SD	スーダン
AL	アルバニア	EE	エストニア	LI	リヒテンシュタイン	SE	スウェーデン
AM	アルメニア	ES	スペイン	LK	スリランカ	SG	シンガポール
AT	オーストリア	FI	フィンランド	LR	リベリア	SI	スロベニア
AU	オーストラリア	FR	フランス	LS	レソト	SK	スロヴァキア
AZ	アゼルバイジャン	GA	ガボン	LT	リトアニア	SL	シエラ・レオネ
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GB	英国	LV	ルクセンブルグ	SN	セネガル
BB	バルバドス	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BE	ベルギー	GE	グルジア	MA	モロッコ	TD	チャド
BF	ブルキナ・ファソ	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BG	ブルガリア	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BJ	ベナン	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BR	ブラジル	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア	TR	トルコ
BY	ベラルーシ	HR	クロアチア	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
CA	カナダ	HU	ハンガリー	MN	モンゴル	TZ	タンザニア
CF	中央アフリカ	ID	インドネシア	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CG	コンゴ	IE	アイルランド	MW	マラウイ	US	米国
CH	スイス	IL	イスラエル	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CI	コートジボワール	IN	インド	MZ	モザンビーク	VN	ベトナム
CM	カメルーン	IS	アイスランド	NE	ニジェール	YU	ユーゴスラヴィア
CN	中国	IT	イタリア	NL	オランダ	ZA	南アフリカ共和国
CR	コスタ・リカ	JP	日本	NO	ノルウェー	ZW	ジンバブエ
CU	キューバ	KE	ケニア	NZ	ニュージーランド		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	PL	ポーランド		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	PT	ポルトガル		
DE	ドイツ	KR	韓国	RO	ルーマニア		
DK	デンマーク						

明 細 書

プリン誘導体2水和物、それを有効成分として含む医薬およびその製造中間体

5

技術分野

10

本発明は、ホスホジエステラーゼIV阻害作用を有する新規なプリン誘導体の二水和物、この二水和物を有効成分として含む医薬及びこの医薬の使用方法に関する。また、本発明はプリン誘導体二水和物の製造用中間体として有用な化合物に関する。

背景技術

15

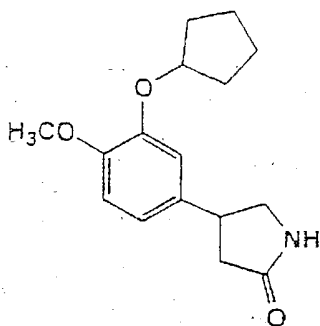
20

25

サイクリックAMP (cAMP) は気道平滑筋の弛緩及び炎症細胞の調節に参与する重要なセカンドメッセンジャーであり、ホスホジエステラーゼ (以下、本明細書において「PDE」と略す) によって分解されて不活性な5'-AMPとなる。従って、PDEによるcAMPの分解を抑制して、cAMPの濃度を増加させることにより、気管支拡張作用及び抗炎症作用が達成できると考えられる。この理由から、喘息、慢性閉塞性肺疾患 (以下、本明細書において「COPD」と略す) 及び／又はこの他の炎症性疾患の治療薬としてcAMPの分解を抑制する作用を有するPDE阻害薬に対する関心が高まっている。また、近年、5種類のPDEアイソザイム (PDE I、II、III、IV、V) が単離され、それらの特異的な組織分布が明かになってきた (Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res., 22, 1(1988); Trends Pharm., Sci., 11, 150(1990))。

これらのアイソザイムに対する阻害剤の中で、特にPDE IVに対する特異的阻害剤が喘息、COPD及び／又はこの他の炎症性疾患治療において有用である可能性が示唆されている (Thorax, 46, 512(1991)他)。ここで、炎症性疾患の具体例としては慢性関節リウマチ、アトピー性皮

膚炎、乾癬等が挙げられる。PDE IV に特異的な阻害作用を有する化合物として、例えば、特開昭50-157360号公報に記載の下記化合物（コリプラム）が知られている。



- 5 PDE IV阻害剤としては種々の化合物が知られているが（例えば、特開平4-253945号公報、特表平6-504782号公報、特表平7-504442号公報、特表平8-501318号公報、特表平9-500376号公報に記載の化合物など）、現在までに臨床上適用されるには至っておらず、PDE IV 阻害作用を有する新たな化合物の開発
10 が望まれている。

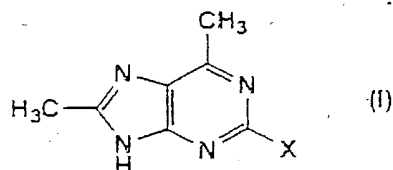
発明の開示

本発明者らは、PDE IV に対して特異的な阻害作用を有し、喘息、COPD及び／又はこの他の炎症性疾患治療などに有用な新規化合物を
15 提供すべく鋭意研究を行った結果、特定のプリン誘導体がPDE IV に対して優れた阻害作用を有していることを見出した（WO99/24432号公報）。本発明者らはさらに研究を続け、安定性に優れた特定のプリン誘導体の二水和物を見出すとともに、その製造に有用な中間体を見出し、本発明を完成するに至った。

- 20 すなわち、本発明は、4-[[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]ピリジンN-オキシドの二水和物及びその製造方法を提供するものである。

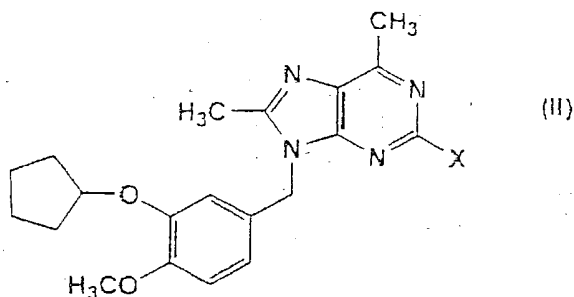
別の観点からは、本発明により、上記の二水和物を有効成分として含む医薬が提供される。この医薬は、好ましくは上記二水和物と製剤用添加物とを含む医薬組成物として提供され、例えば、喘息、COPD及び／又はこの他の炎症性疾患の予防薬及び／又は治療薬として用いることができる。さらに別の観点からは、上記医薬の製造のための上記二水和物の使用；喘息、COPD及び／又はこの他の炎症性疾患の治療及び／又は予防方法であって、上記の二水和物の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法；上記二水和物を含むPDE IV阻害剤；及び4-[[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]ピリジンN-オキシドの無水物結晶を含水条件で処理して上記二水和物を製造する方法が提供される。

さらに別の観点からは、本発明により、4-[[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]ピリジンN-オキシドの製造用中間体として有用な下記一般式(I)：



[式中、Xはハロゲン原子、又は $-S-(CH_2)_n-A$ 、 $-SO-(CH_2)_m-B$ 、 $-SO_2-(CH_2)_m-B$ 、 $-OSO_2-(CH_2)_m-B$ 、 $-OCO-(CH_2)_m-B$ 、若しくは $-OPO(OR)-(CH_2)_m-B$ （式中、nは0～4の整数を示し、Aは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環残基を示し、mは0～4の整数を示し、Bは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい複素環残基を示し、Rは置換基を有していてもよいアルキル基を示す）で表される基を示す]で表される化合物が提供される。

また、本発明により、下記一般式 (II)



(式中、Xは上記と同義である) で表される化合物が提供される。この化合物も、4-[[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]ピリジンN-オキシドの製造用中間体として有用である。

発明を実施するための最良の形態

本発明の二水和物は、例えば、WO 99/24432号公報の実施例5の方法で得られる無水物結晶を含水条件で処理することにより製造することができる。含水条件は特に限定されないが、例えば、上記無水物結晶を含水有機溶媒（例えば含水イソプロピルアルコールなど）に加熱下に溶解して室温まで冷却して晶析させる方法；上記無水物を室温下に相対湿度75%以上の条件で数週間放置する方法；上記無水物に水を加えて加熱下に加熱し（例えば70℃で12時間程度）、室温まで冷却する方法などにより製造することができる。もっとも、本発明の二水和物の製造方法は、上記の含水条件での処理に限定されることはない。

本発明の二水和物はPDE IVに対して特異的な阻害作用を有しており、喘息、COPD及び／又はこの他の炎症性疾患治療のための医薬の有効成分として有用である。特に、本発明の二水和物は安定であり、医薬の有効成分として優れた物理化学的性質を有している。本発明の二水和物を医薬の有効成分として用いる場合、上記二水和物自体を投与するか、又は薬学的に許容される製剤用添加物を用いて製造された医薬組成物として投与することができる。医薬組成物の組成及び形態は、投与経

路、投与計画などによって決定される。例えば、顆粒剤、散剤、錠剤、硬カプセル剤、軟カプセル剤、シロップ剤、乳剤、懸濁剤又は液剤等の剤形にして、経口投与してもよいし、注射剤として静脈内投与、筋肉内投与又は皮下投与してもよい。また、注射用の粉末にして用時調製して使用してもよい。経皮吸収剤や経粘膜吸収剤などの非経口投与用組成物であつてもよい。

経口、経腸、非経口、又は局所投与に適した医薬用組成物の製造には、有機又は無機の製剤用添加物を用いることができる。これらは、固体又は液体のいずれでもよく、製剤用担体又は希釈などを包含する。固形の医薬組成物を製造する際に用いられる賦形剤としては、例えば乳糖、ショ糖、デンプン、タルク、セルロース、デキストリン等が用いられる。経口投与のための液体の医薬組成物、例えば、乳剤、シロップ剤、懸濁剤、又は液剤の製造には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば水又は植物油などを用いることができる。上記の医薬組成物には、不活性な希釈剤以外に補助剤として、例えば湿潤剤、懸濁補助剤、甘味料、芳香剤、着色剤、又は保存剤などを配合することができる。液体製剤を調製してゼラチンのような体内で崩壊されうる物質のカプセル中に封入してもよい。非経口投与用の医薬組成物、例えば、注射剤等の製造に用いられる溶剤又は懸濁化剤としては、例えば水、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ベンジルアルコール、オレイン酸エチル、レシチン等が挙げられる。これらの医薬組成物の製造方法は特に限定されず、当業界で利用可能な製剤の調製法はすべて利用可能である。

本発明の医薬は、例えば、喘息、COPD及び／又はこの他の炎症性疾患の治療薬及び／又は予防薬として用いることができる。本発明の医薬の投与量は、経口投与により用いる場合には、一般には成人一日あたり0.01～1000mg（有効成分重量）であり、好ましくは0.01～100mgである。もつとも、上記投与量は、患者の年齢、病状、若しくは症状、又は同時投与の医薬の有無などの種々の条件に応じて適宜増減することがさらに好ましい。また、前記の一日投与量は、1日に1

回、又は適当な間隔において1日に2から3回に分けて投与してもよく、数日ごとに間欠投与してもよい。注射剤又は点滴剤として用いる場合には、成人一日あたり0.001～100mg（有効成分重量）を連続投与又は間欠投与することが好ましい。

5 本発明の式（I）及び式（II）で表される化合物は、4-[[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]ピリジンN-オキシドの製造中間体として有用である。上記一般式（I）においては、便宜上、互変異性体のうちの1つを記載したが、当業者には互変異性体の存在は
10 明らかであり、いずれの互変異性体も本発明の範囲に包含されることは言うまでもない。また、式（I）及び式（II）で表される化合物は塩として存在する場合もあり、さらに水和物又は溶媒和物として存在する場合もあるが、これらの物質はいずれも本発明の範囲に包含される。

一般式（I）及び式（II）において、Xはハロゲン原子、又は-S-
15 $(CH_2)_n-A$ 、 $-SO-(CH_2)_m-B$ 、 $-SO_2-(CH_2)_m-B$ 、 $-OSO_2-(CH_2)_m-B$ 、 $-OCO-(CH_2)_m-B$ 、若しくは $-PO(OR)-(CH_2)_m-B$ で表される基を示す。式中、nは0～4の整数を示し、Aは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環残基を示し、mは0～4の整数を示し、
20 Bは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい複素環残基を示し、Rは置換基を有していてもよいアルキル基を示す。

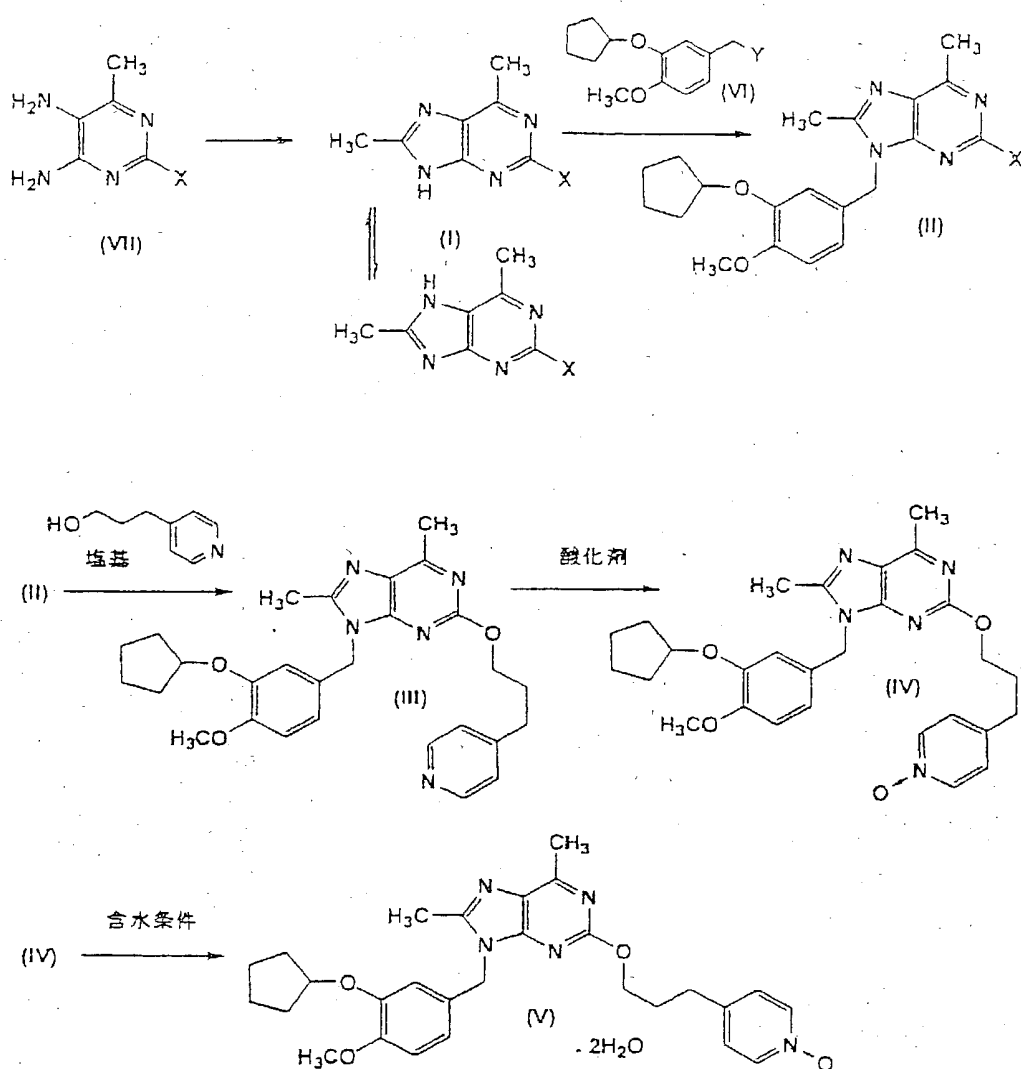
本明細書において「ハロゲン原子」という場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子のいずれでもよい。アルキル基としては、例えば、 $C_1 \sim C_7$ 、好ましくは $C_1 \sim C_4$ の直鎖若しくは分岐鎖のアルキル基を用いることができ、より具体的には、メチル基、エチル基、
25 n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、t-ブチル基、n-ペンチル基、1,2-ジメチルプロピル基、1,1-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、

2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、4-メチルペンチル基、
1,1-ジメチルブチル基、2,2-ジメチルブチル基、3,3-ジメチル
ブチル基、1,2-ジメチルブチル基、1,3-ジメチルブチル基、1,2,
2-トリメチルプロピル基、ヘプチル基、5-メチルヘキシル基、2,2-
5-ジメチルペンチル基、3,3-ジメチルペンチル基、4,4-ジメチル
ペンチル基、1,2-ジメチルペンチル基、1,3-ジメチルペンチル基、
1,4-ジメチルペンチル基、1,2,3-トリメチルブチル基、1,1,2-
トリメチルブチル基、1,1,3-トリメチルブチル基などを挙げるこ
とができる。好ましくは、メチル基、エチル基、プロピル等などが挙げ
10 られる

芳香族炭化水素基の種類は特に限定されないが、好ましくはフェニル
基、ナフチル基等が挙げられ、好ましくはフェニル基である。複素環残
基の種類も特に限定されないが、例えば、チエニル基、フリル基、ピロ
リル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリ
15 ル基、オキサゾリル基、イソオキサゾリル基、チアゾリル基、イソチア
ゾリル基、ピロリジニル基、ピリジニル基、ピリダジニル基、ピラジニル基、
ピリミジニル基、トリアジニル基、ピペリジニル基、ピペリジノ基、モル
ホリニル基、モルホリノ基、ピペラジニル基、ベンズイミダゾリル基、
インドリル基、キノリル基、ナフチリジニル基、キナゾリニル基等の酸
20 素原子、硫黄原子、窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個有し、
環を構成する原子が5~10のもの、好ましくはチエニル基、フリル基、
ピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、ピリジニル基、ピリダジニ
ル基、ピラジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、ピペリジニル基、
ピペリジノ基、モルホリニル基、モルホリノ基、ピペラジニル基、ベ
25 ンズイミダゾリル基、さらに好ましくはピリジニル基、ピリダジニル基、
ピラジニル基、ピリミジニル基、トリアジニル基、ピペリジニル基、ピペ
リジノ基、モルホリニル基、モルホリノ基、ピペラジニル基等のヘテ
ロ原子として窒素原子を1又は2個有する6員環の複素環残基を用いる
ことができる。

芳香族炭化水素基、複素環残基、及びアルキル基に導入される置換基の個数、置換位置、及び置換基の種類は特に限定されないが、好ましくはアルキル基又はハロゲン原子である。mは0であることが好ましい。Xとしては、好ましくは、ハロゲン原子、 $-S-(CH_2)_m-A$ 、 $-SO_2-(CH_2)_m-B$ 、 $-OSO_2-(CH_2)_m-B$ 、又は $-OCO-(CH_2)_m-B$ を用いることができ、さらに好ましくは、ハロゲン原子、メタンスルホニル基、パラトルエンスルホニル基、ベンゼンスルホニル基、パラトルエンスルホキシ基、メタンスルホキシ基、フェニルチオ基、又はトリフルオロアセトキシ基を用いることができる。特に好ましいのはハロゲン原子であり、塩素原子が最も好ましい。

上記式(I)の化合物は、下記のスキームに示される方法に従って化合物(VI)と反応させることにより式(II)の化合物に変換することができ、さらに式(II)の化合物を3-(4-ピリジン)-プロパノールと縮合させ、得られた4-[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]ピリジンを酸化してN-オキシドに変換した後、上記に説明した含水条件で処理することによって本発明の二水和物を製造することができる。



[下記スキーム中、Xは上記と同義であり、Yはハロゲン原子、又は
 $\text{OSO}_2 - (\text{CH}_2)_m - \text{B}$ 、 $-\text{OCO} - (\text{CH}_2)_m - \text{B}$ 、若しくは $-\text{OP}(\text{OR}) - (\text{CH}_2)_m - \text{B}$ (mは0~4の整数を表し、Bは置換基を
 5 有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水
 素基、又は置換基を有していてもよい複素環残基を示し、Rは置換基を
 有していてもよいアルキル基を示す) で表される基を示し、式 (I) で
 表される化合物について2個の互変異性体を示した]

化合物 (I) は、化合物 (VII) と1当量~溶媒量のオルト酢酸エステ
 10 ルとを、無水酢酸、酢酸、又はそれらの混合物中で反応させることによ

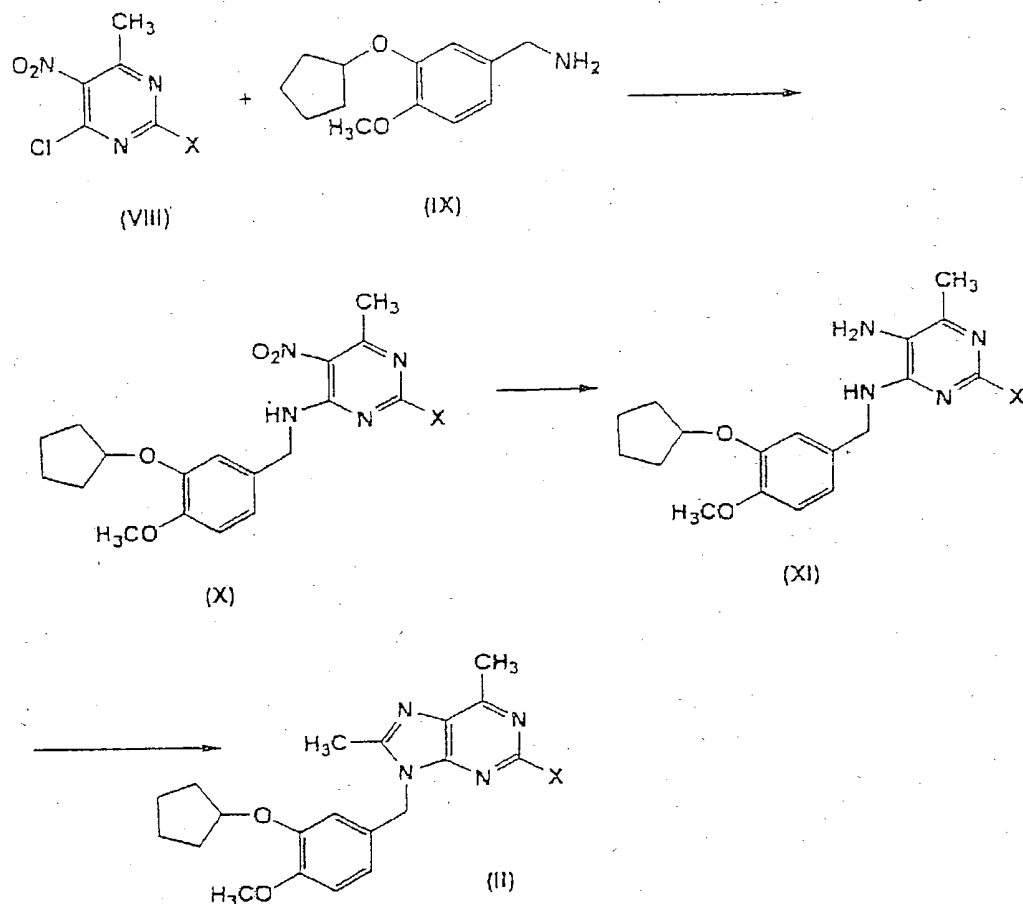
り得られる。必要に応じて、N-メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルイミダゾリジノン等の溶媒を用いることができ、パラトルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、トリフルオロメタンスルホン酸、塩酸、硫酸等の酸を0.01当量～5当量加えて反応させてもよい。この反応は、通常、窒素又はアルゴン気流下に-20～150℃の範囲で行なわれる。

化合物(I)と化合物(VI)とを縮合して化合物(II)を製造することができる。縮合は、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、又は水等の適当な溶媒、あるいはこれらの溶媒を組み合わせた混合溶媒中で化合物(I)と0.5当量～5当量の化合物(VI)とを反応させることにより行われる。反応は、1当量～5当量のトリエチルアミン、ピリジン、若しくはN,N-ジエチルアニリン等の有機塩基、又は炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基の存在下で行うことができ、必要に応じてヨウ化カリウム、ヨウ化ナトリウム、テトラブチルアンモニウムヨード等の添加剤を加えて行うことができる。この反応は、通常、窒素又はアルゴン気流下に-20～150℃の範囲で行なわれる。

化合物(II)と3-(4-ピリジン)-プロパノールとの縮合は、N,N-ジメチルホルムアミド又はテトラヒドロフラン等の適当な溶媒中、あるいはこれら溶媒を組み合わせた混合溶媒中に化合物(II)及び3-(4-ピリジン)-プロパノールを加えた後、1当量～5当量のトリエチルアミン、ピリジン、若しくはN,N-ジエチルアニリン等の有機塩基、又は炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基を加えることにより行うことができる。この反応は、通常、窒素又はアルゴン気流下に-20～150℃の範囲で行なわれる。つぎに、化合物(III)をメタ過安息香酸、モノペルオキシフタル酸マグネシウム、オキシゾン、過酸化水素、過酢酸などの適当な酸化剤で処理することによって、対応のN-オキシド体(IV)を得ることができる。得られたN-オキシド体(IV)を含水溶媒からの結晶化、含水溶媒中での懸洗操作、又は高湿度条件下

への暴露などの処理に付した後、低温条件下で乾燥することにより本発明の二水和物を製造することができる。

式 (II) で表される化合物において、X がハロゲン原子である化合物は以下のスキームに従って製造することもできる。



化合物 (VIII) と化合物 (IX) とを縮合して化合物 (X) を得る反応は、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン、又は水等の適当な溶媒、あるいはこれらの溶媒を組み合わせた混合溶媒中に化合物 (VIII) と化合物 (IX) とを加えた後、1 当量～5 当量のトリエチルアミン、ピリジン、若しくは N, N-ジエチルアニリン等の有機塩基、又は炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基を加えて反応させることにより行うことができる。この反応は、通常、窒素又はアルゴン気流下に $-20 \sim 150^{\circ}\text{C}$ の範囲で行なわれる。

化合物 (X) を還元して化合物 (XI) を得る反応は、化合物 (X) をメタノール、エタノール、又はテトラヒドロフラン等の溶媒、あるいはこれら溶媒を組み合わせた混合溶媒中に溶解した後、10重量%～100重量%のラネーニッケル、パラジウムカーボン、水酸化パラジウムカーボン、又は白金などの触媒を添加し、水素気流下又は加圧下に室温～60℃で反応させることにより行うことができる。続いて、化合物 (XI) を無溶媒で、又は1当量～5当量の酢酸、トリフルオロ酢酸、若しくはトシル酸等の有機酸、又は塩酸などの無機酸の存在下で、1当量～5当量のオルト酢酸トリエチル等の反応剤を反応させることにより、化合物 (II) を得ることができる。この反応は、通常、室温～250℃の範囲で行うことができる。

式 (I) 及び (II) で表される本発明の化合物の製造方法は、上記に説明した製造方法に限定されることはない。なお、本明細書の実施例には、上記のスキーム中の化合物の製造方法が具体的かつ詳細に説明されている。従って、上記の一般的な説明及び実施例の具体的な説明を参照することにより、当業者は式 (I) 及び式 (II) に包含される化合物をいずれも製造することが可能である。

以下、本発明を実施例及び試験例によりさらに具体的に説明するが、本発明の範囲は下記の実施例及び試験例に限定されるものではない。実施例中の化合物番号は、上記のスキーム中の化合物番号に対応させてある。

実施例1：2-クロロ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-5-ニトロ-6-メチルピリミジンの合成 (化合物 (X))

2, 4-ジクロロ-5-ニトロ-6-メチルピリミジン2.0 gをテトラヒドロフラン14 mlに溶解し、塩氷浴にて冷却(-10℃)しながら、攪拌下に3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジルアミン2.25 gをテトラヒドロフラン7 mlに溶解した溶液を添加した。引き続

き、トリエチルアミン 1.4 ml を滴下して塩氷浴 (-10°C) にて 30 分撹拌した。反応混合物に飽和食塩水を加注した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下に濃縮し得られた残渣をエーテル：ヘキサン = 50 : 50 の混合溶媒にて懸洗し、表記
5 の化合物 3.11 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.59 – 1.64 (m, 2H), 1.80 – 1.96 (m, 6H), 2.73 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 4.70 (d, 2H, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 4.74 – 4.79 (m, 1H), 6.83 – 6.91 (m, 3H), 8.36 (bs, 1H)

10

実施例 2 : 5-アミノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジルアミノ)-2-クロロ-6-メチルピリミジンの合成 (化合物 (XI))

2-クロロ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジル)-5-ニトロ-6-メチルピリミジン 2.0 g をテトラヒドロフラン 14 ml に溶解し、これにメタノール 14 ml を加えた後、窒素雰囲気下
15 ラネーニッケル 1.8 g を加えた後、水素ガス雰囲気下に室温にて 4.5 時間撹拌した。反応終了後、反応懸濁液をメタノールで洗い込みながら窒素雰囲気下セライト濾過した。得られた有機層を減圧下に濃縮し、得
20 られた残渣をエーテルから再結晶して表記の化合物 1.65 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.57 – 1.66 (m, 2H), 1.78 – 1.97 (m, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.90 (bs, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.54 (d, 2H, $J = 5.4 \text{ Hz}$), 4.71 – 4.77 (m, 1H), 5.30 (bs, 1H), 6.79 – 6.9
25 3 (m, 3H)

実施例 3 : 2-クロロ-9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン の合成 (化合物 (II))
5-アミノ-4-(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジル

アミノ)-2-クロロ-6-メチルピリミジン 20.0 g に オルト酢酸トリエチル 8.9 g, 酢酸 3.3 g を加え、この混合物を 100℃ で加熱し、反応途中発生するエタノールを系外に除きながら、3 時間加熱撹拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却した後、これに塩化メチレンを加えて希釈した。この混合液を飽和重曹水で洗浄し、引き続き飽和食塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：酢酸エチル=80:20）にて精製し、表記の化合物 18.9 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.59-1.63 (m, 2H), 1.76-1.90 (m, 6H), 2.58 (s, 3H), 2.80 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.64-4.68 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 6.70 (dd, 1H, J=8.2, 2.0 Hz), 6.78 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.88 (d, 1H, J=2.0 Hz)

実施例 4: 2-クロロ-9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6, 8-ジメチルプリン の合成 (化合物 (II))
2-クロロ-6, 8-ジメチルプリン 0.83 g に ジメチルスルホキシド 8.3 ml, 無水炭酸カリウム 1.86 g, ヨウ化カリウム 3.0 g, 3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシベンジルクロリド 1.63 g を添加後、室温で 4.5 時間撹拌した。反応終了後、反応液を室温まで冷却した後、これに酢酸エチル/ノルマルヘプタン混合溶媒を加えて希釈した。この混合液を水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール=98:2）にて精製し、表記の化合物 1.37 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.50-1.94 (m, 8H), 2.59 (s, 3H), 2.81 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 4.64-4.68 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 6.71 (dd, 1H, J=8.2, 2.0 Hz), 6.78 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.8

8 (d, 1 H, $J = 2.0 \text{ Hz}$)

実施例 5 : 2-クロロ-6, 8-ジメチルプリン⁵の合成 (化合物 (I))
4, 5-ジアミノ-2-クロロ-6-メチルピリミジン 7.6 g にオルト
酢酸トリエチル 10.1 ml, パラトルエンスルホン酸 0.23 g, 2-
メチルピロリドン 73 ml を加え、この混合物を 100°C で加熱し、反
応途中発生するエタノールを系外に除きながら、加熱撹拌した。4, 5
ジアミノ-2-クロロ-6-メチルピリミジンが消失した後、さらに反
応液を 180°C で 2 時間加熱撹拌した。室温まで冷却した後、これにク
10 ロロホルムを加え希釈した。この混合液を水で洗浄し、引き続き飽和食
塩水で洗浄した後、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に
濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム:
メタノール = 95:5) にて精製し、表記の化合物 1.55 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.74 (s, 3 H), 2.84 (s,
15 3 H)

実施例 6 : 9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベン
ジル]-6, 8-ジメチル-2-[3-(4-ピリジル)プロピルオキ
シ]プリン²⁰の合成 (化合物 (III))
4-ピリジンプロパノール 29.91 g をテトラヒドロフラン 560 ml
に溶かし、60%水素化ナトリウム 8.72 g を加え、室温で 15 分間
撹拌した。2-クロロ-9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メト
キシ)ベンジル]-6, 8-ジメチルプリン 59.10 g を少量ずつ加え
た後、2 時間加熱還流した。反応混合物を冷却し、減圧下濃縮した後、
25 水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水
硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下に濃縮した。残渣をシリカゲルカラ
ムクロマトグラフィー (クロロホルム:メタノール = 90:10) にて精
製し、表記の化合物 68.19 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.54-1.81 (m, 8 H), 2.

1 5 - 2.22 (m, 2H), 2.86 (t, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 3.
80 (s, 3H), 4.43 (t, 2H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 4.62 -
4.64 (m, 1H), 5.23 (s, 2H), 6.67 - 6.79 (m,
3H), 7.16 (d, 2H, $J = 6.7 \text{ Hz}$), 8.48 (d, 2H,
5 $J = 6.7 \text{ Hz}$)

実施例 7 : 4 - [[9 - [(3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ)
ベンジル] - 6, 8 - ジメチルプリン] - 2 - イル - 3 - オキシプロ
ピル] ピリジン N - オキシドの無水和物の合成 (化合物 (IV))

10 9 - [(3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ) ベンジル] - 6,
8 - ジメチル - 2 - [3 - (4 - ピリジル) プロポキシ] プリン 3 g を
塩化メチレン 30 ml に溶解した後、氷冷下にて MMP P (マグネシウ
ム モノパーオキシフタレート 6 水和物) 3.85 g を蒸留水 30 ml に
溶解した溶液を加えた後、室温下で 3 時間攪拌した。TLC にて原料の
15 消失を確認した後、氷冷下で反応混合物を 5 % 硫酸ナトリウム水溶液に
注ぎ込み、室温で 1 時間攪拌して、過剰に存在する MMP P を分解した。
この反応液を塩化メチレンで抽出した後、飽和重曹水にて洗浄し、さら
に飽和食塩水で洗浄した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥
して減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
20 - (クロロホルム : メタノール = 90 : 10) で精製し、得られた化合物
を THF - ヘプタンから再結晶して表記の化合物 2.22 g を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm : 1.56 - 1.81 (m, 8H), 2.
10 - 2.19 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.75 (s, 3H),
2.85 - 2.90 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.40 - 4.4
25 4 (m, 2H), 4.63 - 4.64 (m, 1H), 5.24 (s, 2H),
6.65 - 6.79 (m, 3H), 7.14 (d, 2H, $J = 6.7 \text{ Hz}$),
8.13 (d, 2H, $J = 6.7 \text{ Hz}$)

(融点測定)

試料を少量秤取し、2 枚のプレパラートではさみ、これを融点測定装

置 (YANACO-MP : 柳本製作所製) の加熱板にのせ加熱し、目視で融解を
観測した。昇温速度は1~2 度 / 分で保った。(本明細書において特に
融点測定方法を明記していない場合には、この方法に従い融点を測定し
た。)

5 m. p. 134 - 5 - 135. 5°C

実施例8 : 4 - [[9 - [(3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ)
ベンジル] - 6 , 8 - ジメチルプリン] - 2 - イル - 3 - オキシプロ
ピル] ピリジン N - オキシドの二水和物の合成 (A 法)

10 4 - [[9 - [(3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メトキシ) ベンジル]
- 6 , 8 - ジメチルプリン] - 2 - イル - 3 - オキシプロピル] ピリジ
ン N - オキシドの無水和物 5 g に、イソプロピルアルコール (7 m l)
及び水 (35 m l) を加え、攪拌しながら 70°C に加熱して均一化させ
た後、攪拌を続けたまま室温まで冷却し、晶析させた。約 3 時間後、析
15 出した結晶を濾過し、減圧下 (90 mm H g) 、 50°C で 5 時間乾燥す
ることにより、4 - [[9 - [(3 - シクロペンチルオキシ - 4 - メト
キシ) ベンジル] - 6 , 8 - ジメチルプリン] - 2 - イル - 3 - オキシ
プロピル] ピリジン N - オキシドの二水和物の結晶 5.06 g を得た。収
率 95 %

20 ¹ H - NMR (CDCl₃) δ p p m 1.55 - 1.82 (m , 12 H) ,
2.12 - 2.17 (m , 2 H) , 2.51 (s , 3 H) , 2.75 (s ,
3 H) , 2.88 (m , 2 H) , 3.81 (s , 3 H) , 4.42 (t , 2
H , J = 6.2 H z) , 4.64 (m , 1 H) , 5.24 (s , 2 H) , 6.
65 - 6.79 (m , 3 H) , 7.15 (d , 2 H , J = 6.6 H z) , 8.
25 13 (d , 2 H , J = 7.2 H z)
m. p. 65 - 70°C

なお、日本薬局方 (第 13 改正) に記載されている方法に従い、融点
を測定すると、101 - 102°C の測定値を示した。測定機器は、ビュ
ッヒ 535 型融点測定装置を使用した。

元素分析 ($C_{28}H_{37}N_5O_6$)

calcd. C: 62.32, H: 6.91, N: 12.98

found C: 62.42, H: 6.97, N: 12.89

5 実施例 9: 4-[[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]ピリジンN-オキシドの二水和物の合成 (B法)

4-[[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]ピリジンN-オキシドの無水和物 1.5 g を室温下に相対湿度 75% で 4 週間放置することにより、二水和物を得た。カールフィッシャー法にて水分含量を測定した結果、二水和物の理論含量である 6.7% を維持していた。

15 実施例 10: 4-[[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]ピリジンN-オキシドの二水和物の合成 (C法)

4-[[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]ピリジンN-オキシドの無水和物を 1 g 取り、水 (10 ml) を加え、70℃ で 12 時間加熱した。室温まで冷却後、濾過して自然乾燥を 1 週間行い、二水和物の結晶を得た。カールフィッシャー法にて水分含量を測定した結果、二水和物の理論含量である 6.9% を維持していた。

25 試験例

(1) 本発明の二水和物の安定性について検討した。

4-[[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]ピリジンN-オキシドの二水和物 (カールフィッシャー法にて水分含量 6.

7%) 100mgを乾燥シリカゲル入りデシケーター中に3週間暴露した後、カールフィッシャー法にて水分含量を測定した結果、二水和物の理論含量である6.8%を維持していた。

(2) 本発明の二水和物のPDE IV阻害作用を検討した。

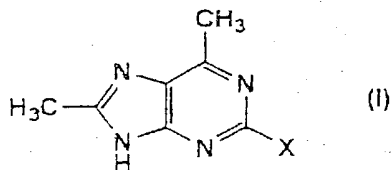
- 5 対照として用いたロリプラムは特開昭50-157360号公報に記載された化合物であり、その構造は本明細書の従来技術の欄に示した。この化合物がPDE IVに対して特異的な阻害作用を有することは、Adv. Second Messenger Phosphoprotein Res., 22, 1(1988)等に記載されている。酵素はヒト単球様細胞株U937細胞質分画よりNicholsonら[B
- 10 r. J. Pharmacol., 97, 889(1989)]の方法に準じてQ-セファロースカラムにより粗精製し、日高ら[Biochem. Med., 10, 301(1974)]の方法に準じて $0.4 \mu\text{M}$ ^3H -cAMPを基質として 0.1mg/ml BSA、 1ml EDTA、 5mM MgCl_2 、 50mM トリス緩衝液(pH 8.0)中で 30°C にて15分間反応させ、生じた ^3H -5'-AMPを陽イオン
- 15 交換カラムで分離し、放射能量を測定することにより酵素活性を測定した。試験化合物を添加し、 30°C にて15分間インキュベーションした後、基質を添加して、試験化合物未添加時の反応を100%として各濃度における阻害率を求め、プロビット解析を用いて50%阻害率を示す濃度(IC_{50})を算出した。その結果、本発明の二水和物の IC_{50} (M)
- 20 は 3.41×10^{-9} であり、ロリプラムの IC_{50} (M)は 5.02×10^{-7} であった。

産業上の利用可能性

- 本発明の二水和物は安定であり、優れたPDE IV阻害作用を有しい
- 25 るので、喘息、COPD及び/又はこの他の炎症性疾患の治療及び/又は予防のための医薬の有効成分として有用である。また、一般式(I)及び(II)で表される化合物は、本発明の二水和物の製造用中間体として有用である。

請求の範囲

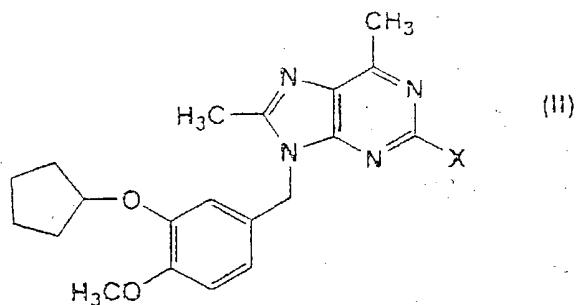
1. 4-[[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]
- 5 ピリジンN-オキシドの二水和物。
2. 請求項1に記載の二水和物を有効成分として含む医薬。
3. 喘息、慢性閉塞性肺疾患及び／又はこの他の炎症性疾患の予防及び／又は治療のための請求項2に記載の医薬。
4. 請求項2又は3に記載の医薬の製造のための請求項1に記載の二水
- 10 和物の使用。
5. 請求項1に記載の二水和物を含むホスホジエステラーゼIV阻害剤。
6. 喘息、慢性閉塞性肺疾患及び／又はこの他の炎症性疾患の予防及び／又は治療のために請求項2に記載の医薬を使用する方法。
7. 下記一般式(I)：



- [式中、Xはハロゲン原子、又は $-S-(CH_2)_n-A$ 、 $-SO-(CH_2)_m-B$ 、 $-SO_2-(CH_2)_m-B$ 、 $-OSO_2-(CH_2)_m-B$ 、 $-OCO-(CH_2)_m-B$ 、若しくは $-OPO(OR)-(CH_2)_m-B$ (式中、nは0～4の整数を示し、Aは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環残基を示し、mは
- 20 0～4の整数を示し、Bは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい複素環残基を示し、Rは置換基を有していてもよいアルキル基を示す) で表される基を示す] で表される化合物又はその塩。

- 25 8. 下記一般式(II)：

21



[式中、Xはハロゲン原子、又は $-S-(CH_2)_n-A$ 、 $-SO-(CH_2)_m-B$ 、 $-SO_2-(CH_2)_m-B$ 、 $-OSO_2-(CH_2)_m-B$ 、 $-OCO-(CH_2)_m-B$ 、若しくは $-OPO(OR)-(CH_2)_m-B$ （式中、nは0～4の整数を示し、Aは置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基又は置換基を有していてもよい複素環残基を示し、mは0～4の整数を示し、Bは置換基を有していてもよいアルキル基、置換基を有していてもよい芳香族炭化水素基、又は置換基を有していてもよい複素環残基を示し、Rは置換基を有していてもよいアルキル基を示す）で表される基を示す] で表される化合物又はその塩。

9. 4-[[9-[(3-シクロペンチルオキシ-4-メトキシ)ベンジル]-6,8-ジメチルプリン]-2-イル-3-オキシプロピル]ピリジンN-オキシドの製造用中間体として用いる請求項7又は8に記載の化合物又はその塩。